



УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП

ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ

ВТОР ЦИКЛУС

Марина Спасовска

**КЛИНИЧКО ЗНАЧЕЊЕ НА ХЕМОГЛОБИН A1c И ЦЕЛИ ВО ТЕРАПИЈАТА НА
ШЕЌЕРНАТА БОЛЕСТ**

-СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ ТРУД-

Штип, октомври 2019 година

Комисија за оценка и одбрана:

Ментор: Проф. д-р Татјана Рушковска

Член: Доц. д-р Мире Спасов

Член: Доц. д-р Даринка Ѓоргиева Ацкова

Научна област: Клиничка биохемија

Датум на одбрана: 09.10.2019 год.

Датум на промоција:

Благодарност:

Изразувам искрена благодарност на менторката Проф. д-р Татјана Рушковска, за несебичната помош, дадената мотивација, советите и насоките во изработката на мојот специјалистички труд.

Благодарност до моите колешки и колеги, докторите од Кабинетот за Дијабет во Здравствениот дом – Скопје, на помошта и разбирањето во изработка за специјалистичкиот труд.

Голема благодарност изразувам на моето семејство, за разбирањето, поддршката и помошта која ја имав во текот на моето студирање и изработката на специјалистичкиот труд

СОДРЖИНА

АПСТРАКТ/ABSTRACT	1
1. ВОВЕД	5
2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА	7
2.1 Класификација и категории.....	7
2.1.1 Класификација на клиничките облици.....	7
2.1.2 Категории со зголемен ризик за дијабет.....	13
2.2 Дијагностички критериуми за Diabetes mellitus.....	16
2.2.1 Дијагностички критериуми за гестациски Diabetes mellitus.....	21
2.3 Гликозилиран хемоглобин.....	23
2.3.1 Историја.....	23
2.3.2 Хемија, терминологија и дефиниција.....	25
2.4 Лекување.....	26
2.4.1 Лекување со орални антидијабетични лекови.....	32
2.4.2 Лекување со инсулин.....	33
2.4.2.1 Мултипли поткожни дозирања со инсулински пенкала.....	35
2.4.2.2 Континуирана супкутана инфузија со инсулин.....	36
3. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	37
4. МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЧКАТА РАБОТА	38
4.1 Лабораториско испитување.....	38
4.2 Испитувани параметри и методи на анализа.....	40
4.2.1 Одредување на концентрација на гликозилиран хемоглобин (HbA1c).....	40
4.2.2 Одредување на концентрација на гликемија.....	42
5. РЕЗУЛТАТИ	45
5.1 Вредности на HbA1c и гликемија кај пациенти кои се на терапија со орални антидијабетици.....	45
5.2 Вредности на HbA1c и гликемија кај пациенти кои се на инсулинска терапија.....	47
5.3 Вредности на HbA1c и гликемија кај пациенти кои се на комбинирана терапија....	48
6. ДИСКУСИЈА	51
7. ЗАКЛУЧОЦИ	52
8. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА	53

КЛИНИЧКО ЗНАЧЕЊЕ НА ХЕМОГЛОБИН A1c И ЦЕЛИ ВО ТЕРАПИЈАТА НА ШЕЌЕРНАТА БОЛЕСТ

АПСТРАКТ:

Diabetes mellitus (шеќерна болест) е хронично нарушување на метаболизмот на јаглехидратите што се карактеризира со зголемена концентрација на глукоза во крвта (хипергликемија).

Глукозата од дигестивниот тракт се пренесува преку крвта во клетките, каде се користи како извор на енергија. Инсулинот е хормон кој ѝ овозможува на глукозата од крвта да навлезе во клетките. Кога има доволно инсулин, глукозата навлегува во клетките, па нејзината концентрација во крвта се одржува во ниски граници.

Нарушување на метаболизмот на јаглехидратите се јавува при апсолутен недостиг на инсулин (Diabetes mellitus тип 1) или ако постои резистентност кон инсулинот (Diabetes mellitus тип 2).

Гликозилираниот (гликираниот) хемоглобин (HbA_{1c}) е значаен биомаркер за дијагностицирање и следење на шеќерната болест, кој ни дава информација за просечното ниво на глукозата во крвта во последните 2 до 3 месеци. Хемоглобинот е протеин кој се наоѓа во еритроцитите и неговата основна функција е да го транспортира кислородот низ целото тело. Во исто време глукозата од крвта не ензимски се врзува со хемоглобинот (хемоглобинот се гликира), со што се добива HbA_{1c}.

Нормалното ниво на HbA_{1c} кај луѓе кои немаат дијабет е помеѓу 4,5% и 6,2%. Вредностите помеѓу 6,2% и 6,5% укажуваат на зголемен ризик од дијабет, а доколку нивото е над 6,5% тоа е знак на постоење на дијабет. Лошата контрола на дијабетот доведува до зголемен ризик од компликации од болеста, па затоа се препорачува вредноста на HbA_{1c} да биде под 6,5%. Лицата кои имаат дијабет треба да го контролираат HbA_{1c} на секои 3 месеци.

Анализирани се 45 испитаника. Поделбата е направена според видот на користената терапија, и тоа орална, инсулинска и комбинирана. Резултатите укажуваат на значително подобрување на состојбата кај пациентите што кореспондира со вредностите на маркерот HbA1c.

Клучни зборови: хипергликемија, инсулин, хормон, биомаркер, хемоглобин, протеин.

CLINICAL VALUE OF HbA1c AND GOALS IN THE TREATMENT OF DIABETES

ABSTRACT:

Diabetes mellitus (diabetes) is a chronic disorder of carbohydrate metabolism characterized by an increased concentration of blood glucose (hyperglycemia).

Glucose from the digestive tract is transported through the blood in the cells, where it is used as a source of energy. Insulin is a hormone that allows the blood glucose to penetrate the cells. When there is enough insulin, glucose enters the cells, so its blood concentration is maintained low.

Disruption of carbohydrate metabolism occurs with absolute insufficiency of insulin (Diabetes mellitus type 1) or if there is resistance to insulin (Diabetes mellitus type 2).

Glycosylated (glycated) hemoglobin (HbA1c) is an important biomarker for diagnosing and monitoring diabetes, which gives us information about the average blood glucose for the last 2 to 3 months. Hemoglobin is a protein found in erythrocytes and its main function is to transport oxygen throughout the body. At the same time, blood glucose is bound to hemoglobin (hemoglobin is glycated), thereby generating HbA1c.

The normal level of HbA1c in people without diabetes is between 4,5% and 6,2%. Values between 6,2% and 6,5% indicate an increased risk of diabetes, and if the level is over 6,5%, it is a sign of diabetes. Poor diabetes control leads to an increased risk of complications from the disease; therefore, HbA1c value is recommended to be below 6,5%. People who have diabetes should control HbA1c every 3 months

45 examinees were analyzed. The division is made according to the type of therapy used such as oral, insulin and combined. Values indicate a significant improvement in the patient's condition that corresponds to the HbA1c values.

Key words: hyperglycemia, insulin, hormone, biomarker, hemoglobin, protein.

1. ВОВЕД

Со терминот Diabetes mellitus се опишува состојба на метаболно нарушување со хетерогена етиологија, коешто се карактеризира со хронична хипергликемија и нарушување на метаболизмот на јаглехидратите, мастите и протеините, и кое е резултат на дефект во секрецијата на инсулин, дефект на дејството на инсулин или двете заедно. Долгорочно, релативно специфичните ефекти на дијабетот вклучуваат развој на ретинопатија, нефропатија и невропатија. Луѓето кои имаат дијабет исто така се изложени на ризик од кардијални, периферни артериски и цереброваскуларни болести.

Неколку патогени процеси се вклучени во развојот на дијабетот. Тука спаѓа автоимуното уништување на β -клетките на панкреасот со последователен инсулински дефицит, што резултира со хипергликемија. Основата на абнормалностите во метаболизмот на јаглехидратите, мастите и протеините при дијабет е дефицитната активност на инсулинот врз целните ткива. Дефицитната активност на инсулинот е резултат на негова несоодветна секреција и/или намалена реакција на ткивото на инсулинот на една или повеќе точки од комплексниот хормонски пат. Оштетување во инсулинската секреција и дефект во инсулинската акција може да се присутни кај еден пациент и често не може да се одреди која абнормалност е примарна причина за појавата на хипергликемија.

Се разликуваат два основни типа на дијабет, тип 1 со преваленца 5% и тип 2 со преваленца 95% меѓу дијабетичарите. Високата преваленца на дијабетот во современиот свет укажува на ургентноста за подобрување на третманот на хипергликемијата и останатите ризик фактори поврзани со ова заболување. На тој начин значително ќе се намали ризикот од микро и макроваскуларни компликации. Постојаното зголемување на гликемијата го зголемува ризикот од долгорочни васкуларни компликации од дијабетот, како што се коронарна болест, срцев удар, мозочен удар, срцева слабост, бубрежна слабост, слепило, еректилна дисфункција, невропатија (губење на чувствителност, посебно во нозете), гангрена и гастропареза (намалено празнење на желудникот). Лошото регулирање на нивото на гликемија може да

предизвика краткорочни компликации при операции, т.е. лошо заздравување на рани.

Гликозилираниот хемоглобин е форма на хемоглобин кој примарно се користи за одредување на просечната концентрација на глукоза во плазмата во подолг временски период. Истиот се формира со не ензимска реакција при изложување на хемоглобинот на високи концентрации на глукоза во плазмата.

2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА

2.1. Класификација и категории

2.1.1 Класификација на клиничките облици

Клиничките облици на дијабет опфаќаат четири групи:

1. Тип 1 дијабет (резултат од оштетување на β -клетките, вообичаено води до апсолутен инсулински дефицит)
2. Тип 2 дијабет (резултат на прогресивен дефект во инсулинската секреција, следено со инсулинска резистентност)
3. Други специфични видови на дијабет
4. Гестациски Diabetes mellitus (дијабет дијагностициран во тек на бременоста)

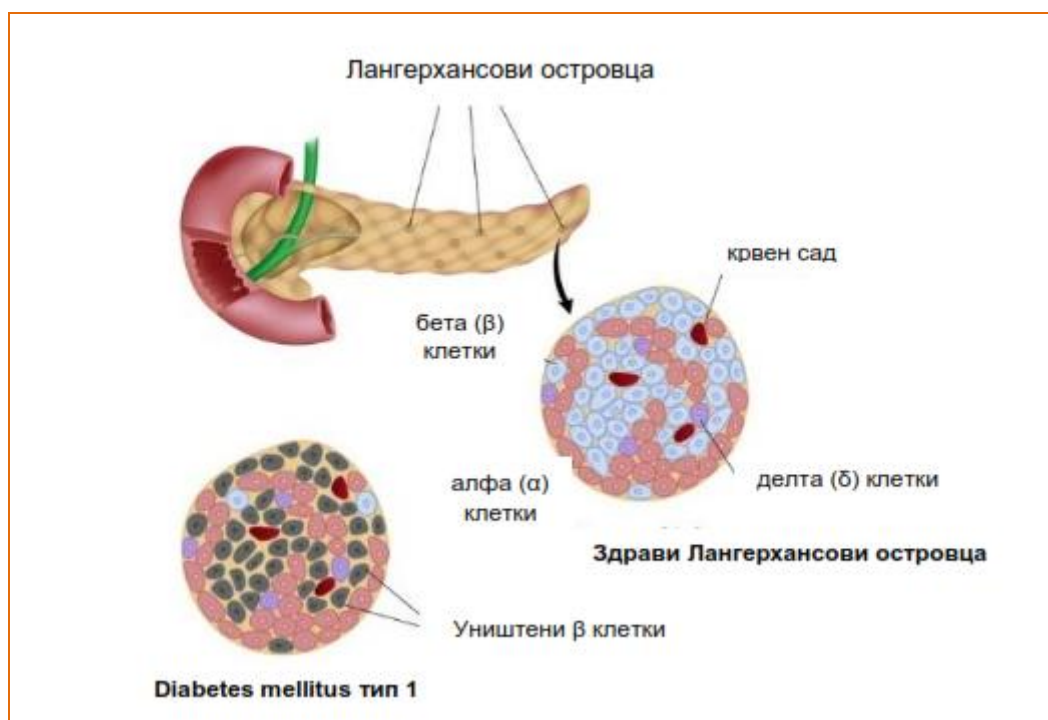
1. Тип 1 дијабет (резултат од оштетување на β -клетките, вообичаено води до апсолутен инсулински дефицит)

Оваа форма на дијабет е резултат на автоимуно уништување на β -клетките на панкреасот (слика 1). Маркерите за автоимуното уништување на β -клетките ги вклучуваат автоантитела за Лангерхансовите островца, автоантитела за инсулин, автоантитела за GAD¹ (GAD65)² и автоантитела за тирозинфосфатаза. Поединечно или група од овие антитела се присутни кај 85-90% од пациентите кај кои за првпат се детектира хипергликемија. Кај оваа форма на дијабет, стапката на уништување на β -клетките е прилично варијабилна, кај некои е прилично прогресивна (доенчиња и деца), а кај други е бавна (главно возрасни). Кај некои пациенти, генерално деца и возрасни, може да биде присутна кетоацидоза како прв симптом на болеста. Кај други хипергликемијата има ниска вредност, која брзо се менува во тешка хипергликемија и/или кетоацидоза при присуство на инфекција, или друга

¹ GAD – Глутаматдекарбоксилаза, ензим која ја катализира декарбоксилацијата на глутамат до γ -аминобутерна киселина и јаглерод диоксид. / Glutamate decarboxylase, an enzyme that catalyzes glutamate decarboxylation to γ -aminobutyric acid and carbon dioxide.

² GAD65 –Изоформа на GAD, присутна во инсулин продуцирачките β -клетки во панкреасот. / Isoform of GAD, present in insulin-producing β -cells in the pancreas.

форма на стрес. Кај одредена група на пациенти, особено возрасни, може да се задржи дел од функцијата на β -клетките, која е доволна да спречи појава на кетоацидоза, во текот на неколку години, за да подоцна станат инсулин-зависни и изложени на ризик од кетоацидоза. Во оваа доцна фаза од болеста, секрецијата на инсулин е мала или отсутна, манифестирајќи се со ниски или немерливи концентрации на С-пептид во плазмата (Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus, 2012).



Слика 1. Изглед на Лангерхансови островца кај Diabetes mellitus тип 1

Figure 1. Appearance of Langerhans` islets in Diabetes mellitus type 1

Иако кај пациентите кај кои е дијагностициран овој тип на дијабет ретко е присутна прекумерна тежина, истата не е некомпатибилна со дијагнозата.

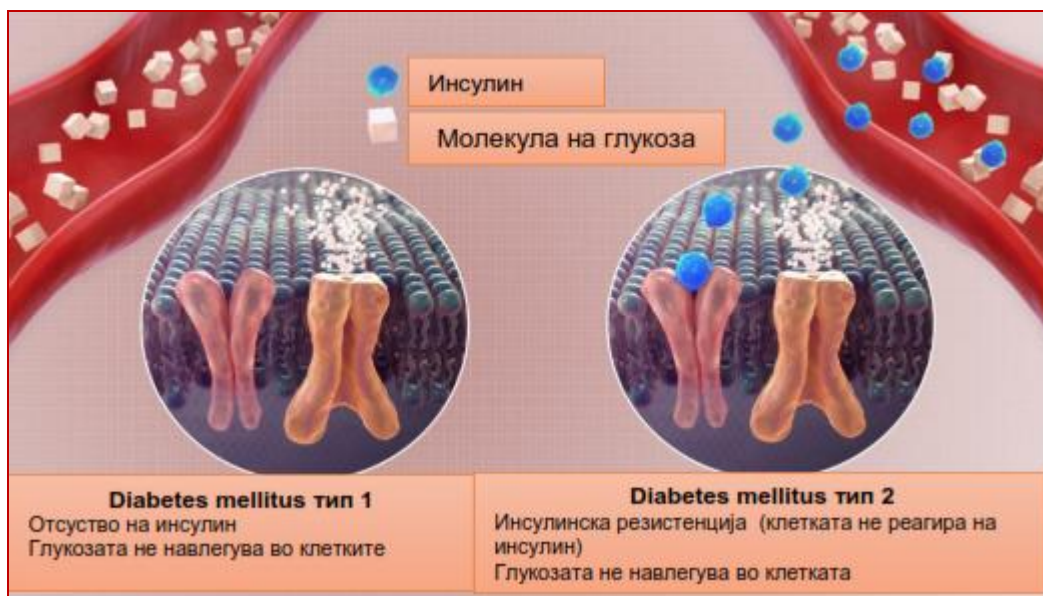
Идиопатски дијабет.—Некои форми на тип 1 дијабет се со непозната етиологија. Некои од овие пациенти имаат трајна инсулинопенија и се склони на кетоацидоза, но не постои доказ за автоимунитет. Пациентите со овој тип на дијабет страдаат од периодични кетоацидоза, коишто зависат од степенот на недостаток на инсулин.(Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus,2012).

2. Тип 2 дијабет (резултат на прогресивен дефект во инсулинската секреција, следено со инсулинска резистентност)

Оваа група на дијабет опфаќа поединци кои имаат инсулинска резистентност и вообичаено имаат релативен (наместо апсолутен) инсулински дефицит. Голем дел од пациентите со овој тип на дијабет се со прекумерна тежина, која предизвикува одреден степен на инсулинска резистентност. Пациентите кои не се со прекумерна тежина според стандардните мерки за тежина, може да имаат зголемен процент на масти во абдоминалниот регион. Кетоацидозата ретко се јавува самостојно при овој тип на дијабет, а кога тоа ќе се случи најчесто е следена со друга состојба, како на пример инфекција. Оваа форма на дијабет најчесто останува недијагностицирана долго време поради тоа што хипергликемијата е постепена и во рана фаза не е доволно изразена за пациентот да може да забележи некој од класичните симптоми на дијабет. Сепак овие пациенти се подложни на ризик од макроваскуларни и микроваскуларни компликации. Со оглед на тоа што пациентите со ваков дијабет може да имаат нормално или зголемено ниво на инсулин, хипергликемијата е очекувано да се јавува при поголеми концентрации на инсулин. Ризикот од развивање на тип 2 дијабет се зголемува со возраста, прекумерната тежина и недостатокот од физичка активност. Почесто се јавува кај жени со претходен гестациски Diabetes mellitus, кај лица со хипертензија или дислипидемија, но исто така неговата фреквенција зависи и од расните/етничките групи. Често се поврзува со силна генетска предиспозиција, повеќе отколку автоимуната форма на тип 1 дијабет (Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus, 2012).

Клиничката слика и прогресијата на болеста се варијабилни помеѓу двата типа дијабет (слика 2). Некои пациенти не може да се дефинираат како тип 1 или тип 2. Понекогаш пациент кој има тип 2 дијабет, развива кетоацидоза. Слично, пациенти со тип 1 дијабет може да имаат доцен почеток и бавна (но силна) прогресија на болеста, и покрај тоа што има карактеристики на

автоимунa болест. Вакви тешкотии во дијагностицирањето може да се јават кај деца, адолесценти и возрасни. Точната дијагноза може да стане поочигледна со текот на времето.(Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus,2012).



Слика 2. Механизми на настанување на Diabetes mellitus

Figure 2. Mechanisms of occurrence of Diabetes mellitus

3. Други специфични видови на дијабет, предизвикани од други причинители се:

- генетски дефект во функцијата на β -клетките,
- болести на панкреас,
- ендокринопатија,
- лекови или други хемиски фактори (на пример при третман на ХИВ/СИДА или по трансплантација на орган).

а. Генетски дефект на β -клетките. Неколку форми на дијабет се поврзуваат со генетски дефекти во функцијата на β -клетките. Овие форми на дијабет се карактеризираат со појава на хипергликемија на рана возраст (генерално пред 25-годишна возраст). Се нарекуваат дијабет на возрасните во млади години (MODY³) и се карактеризираат со нарушена инсулинска секреција. Најчестиот облик се поврзува со мутација на хромозом 12, на ниво на хепаталниот

³MODY – Дијабет на возрасните во млади години. / Maturity onset diabetes of youth.

транскрипциски фактор што се нарекува нуклеарен фактор на хепатоцит (HNF)-1 α ⁴. Втората форма се поврзува со мутации во генот на глукокиназа на хромозомот 7p и резултира со дефект во молекулата на глукокиназа. Глукокиназата ја конвертира глюкозата во глюкоза-6-фосфат, чиј метаболизам ја стимулира секрецијата на инсулин од страна на β -клетките. На тој начин глукокиназата служи како „сензор за глюкоза“ за β -клетките. Поради дефектот во генот на глукокиназата, за нормална инсулинска секреција е неопходна појава на хипергликемија (Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus, 2012).

б. Болести на панкреас. Секоја состојба која дифузно го оштетува панкреасот, може да предизвика дијабет. Овие стекнати процеси вклучуваат панкреатит, траума, инфекција, панкреатектомија и панкреатичен карцином. Со исклучок на карциномот, оштетувањето на панкреасот мора да биде екстензивно, за да се развие дијабет. Аденокарциномите кои инволвираат мал дел од панкреасот се поврзани со дијабетот. Ова подразбира механизам поинаков од редукција на масата на β -клетките (Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus, 2012).

в. Ендокринопатија. Одредени хормони (хормонот на раст, кортизол, глюкагон, епинефрин) се антагонисти на дејството на инсулин. Зголемена концентрација на овие хормони (при акромегалија, Cushing-ов синдром, глюкагоном, феохромоцитом) може да предизвика дијабет. Ова генерално се јавува кај пациенти со претходно постоечки дефекти во секрецијата на инсулин, а хипергликемијата, обично се стабилизира кога вишокот на хормон ќе се нормализира (Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus, 2012).

г. Лекови и други хемиски агенси кои предизвикуваат дијабет. Многу лекови може да ја нарушат секрецијата на инсулин. Ваквите лекови не го предизвикуваат дијабетот самостојно, но учествуваат во неговото создавање кај пациенти со инсулинска резистентност. Во ваков случај класификацијата е нејасна бидејќи делумната или целосната дисфункција на β -клетките и инсулинската резистентност се непознати. Исто така постојат многу лекови и хормони кои може да го нарушат инсулинското дејство. Такви се, на

⁴HNF-1 α – Нуклеарен фактор на хепатоцити 1алфа. / Hepatocyte Nuclear Factor 1-Alpha.

пример, никотинската киселина и глюкокортикоидите (Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus, 2012).

4. Гестациски Diabetes mellitus

GDM⁵ се јавува во текот на бременоста и најчесто се повлекува со породувањето. Како што епидемијата на прекумерна тежина и дијабет тип 2 станува поголема кај жените, сè повеќе се зголемува бројот на трудници со дијагностициран GDM (Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus, 2012).

Истиот се развива кај 3-9% од трудниците. Тој е честа појава во последните три месеци од бременоста. При тоа кај 1% од трудниците кои се помлади од 20 години и 13% од оние со возраст над 44 години се развива оваа состојба.

Главната карактеристика на овој тип на дијабет е инсулинската резистентност. Бидејќи инсулинот го промовира влезот на глукоза во повеќето клетки, инсулинската резистентност спречува глукозата правилно да влегува во клетките. Како резултат на тоа, глукозата останува во крвотокот, каде што нејзината концентрација се зголемува. За надминување на оваа состојба е потребна поголема концентрација на инсулин, поради што истиот се произведува околу 1.5-2 пати повеќе отколку во нормална бременост (Darcy B.C.and Steven G., 1998).

За рано дијагностицирање на GDM се прави скрининг, кој се изведува со перорално оптоварување со глукоза од 75 g, дадено помеѓу 24-28 гестациска недела (Darcy B.C.and Steven G., 1998).

Ако гестацискиот дијабет не се лекува, фетусот е изложен на конзистентно повисоки нивоа на глукоза (слика 3), што доведува до зголемување на нивото на феталниот инсулин (не може да ја премине плацентата). Стимулирачкиот ефект на инсулинот предизвикува прекумерен раст и големо тело (макросомија). По раѓањето, средината со хипергликемија исчезнува, оставајќи ги овие новороденчиња со високо производство на инсулин и подложност на хипогликемија (Len K.,Evans L.,David M., 2005).

⁵GDM – Гестациски Diabetes mellitus. / Gestational Diabetes mellitus.



Слика 3. Гестациски дијабет

Figure 3. Gestational Diabetes

2.1.2 Категории со зголемен ризик за дијабет

Пациентите со IFG⁶ и/или IGT⁷ се смета дека имаат преддијабетична форма, покажувајќи релативно висок ризик за развој на иден дијабет. Но добрата вест за пациентите со преддијабет е дека со соодветна промена во животниот стил, пациентот добива втора шанса и можност да го превенира или одложи развојот во дијабет.

Во табела 1 се прикажани карактеристиките на преддијабет, односно дијабет.

⁶IFG – Нарушена глюкоза на гладно. / Impaired fasting glucose.

⁷IGT – Нарушена толеранција на глюкоза. / Impaired glucose tolerance.

Табела 1. Карактеристики на преддијабет и дијабет
Table 1. Characteristics of pre-diabetes and diabetes

Преддијабет / Pre-diabetes	Дијабет / Diabetes
Покачени нивоа на глукоза во крвта над нормалните, но не во рангот на дијабет. Ваквата состојба е индикатор за зголемен ризик од развој на дијабет. / Elevated blood glucose levels above the normal, but not in the range of diabetes. This condition is an indicator of an increased risk of developing diabetes.	Дијабетот е заболување кое се јавува во случај кога нема доволно инсулин во крвта, да го доведе во нормала нивото на глукоза. / Diabetes is a disease that occurs when there is insufficient blood insulin to bring the glucose level to normal.
Не постојат очигледни знаци, 9 од 10 луѓе со преддијабет не се свесни дека имаат преддијабет./ There are no obvious signs, 9 out of 10 people with pre-diabetes are not aware that they have pre-diabetes.	Симптомите вклучуваат замор, зголемена жед, глад и зачестено мокрење. / Symptom sinclude fatigue, increas ed thirst, hunger and frequent urination.
Откривајќи ја состојбата на преддијабет, се добива можност да се контролира нивото на глукоза пред истата да премине во состојба на дијабет./Discovering the condition of pre-diabetes, it is possible to control the level of glucose before it advances in to a state of diabetes.	Контролата на дијабетес е од витално значење за превенцијата на иреверзибилните оштетувања на органите, како резултат на високото ниво на шеќер во крв. / Diabetes controlis vital for the prevention of irreversible organ damageas a result of high blood sugarl evels.

IFG и IGT не треба да се дефинираат само како клинички индикатори, туку и како ризик фактори за развој на дијабет и кардиоваскуларни болести. IFG и IGT се поврзуваат со прекумерна тежина, дислипидемија со зголемени

триглицериди и/или низок HDL холестерол и хипертензија. Промени во животните навики, како што се зголемување на физичката активност, губење 5-10% од телесната тежина и одредени фармаколошки агенси, се покажале како ефективни во спречување или одложување на развојот на дијабет кај лица со IGT. Потенцијалното влијание на ваквата интервенција за намалување на смртноста или појавата на кардиоваскуларни болести досега не е докажана.

Утврдено е дека вредноста на HbA1c, која најчесто се идентификува кај лица со IFG или IGT се движи помеѓу 5,5-6,0%. Покрај тоа, анализата на податоците меѓу не-дијабетично население со FPG⁸=6,1 mmol/L одговара на HbA1c=5,6%, додека FPG=5,6 mmol/L одговара на HbA1c=5,4% (Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus, 2012). Најсоодветна вредност на HbA1c со која може да се преземат превентивни мерки е помеѓу 6,2-6,5% (Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus, 2012).

Пациентите со HbA1c=6,2-6,5% треба да бидат информирани за нивниот зголемен ризик за дијабет, како и кардиоваскуларни заболувања и советувани за ефективни стратегии од типот на намалување на телесна тежина, зголемена физичка активност, со цел да се намали ризикот. Интервенциите треба да бидат најинтензивни и следењето треба да биде внимателно за оние со ниво на HbA1c над 6,0%, кои се сметаат за пациенти со многу висок ризик. Меѓутоа како и лицата со вредност на глукозата на гладно од 5,4mmol/L кај кои постои ризик за развој на дијабет, лицата со вредност на HbA1c=5,7% може да бидат изложени на ризик, зависно од концентрацијата на HbA1c и присуството на други ризик фактори, како што се прекумерна тежина и семејната историја (Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus, 2012).

Во табела 2 се прикажани критериумите за идентификација на преддијабет, односно дијабет.

⁸FPG – Концентрација на глукоза на гладно. / Fasting plasma glucose.

Табела 2. Критериуми за идентификација на преддијабет и дијабет

Table 2. Criteria for the pre-diabetes and diabetes identification

Концентрација на глюкоза во венска плазма (mmol/L)	Нормални вредности		Нарушување на гликемија на гладно		Нарушување на толеранција кон глюкоза		Diabetes mellitus	
	на гладно	по 2 часа	на гладно	по 2 часа	на гладно	по 2 часа	на гладно	по 2 часа
	<6,1	<7,8	≥6,1 и <7,0/ ≥6,1 и <7,0	<7,8	<7,0	≥ 7,8	≥7,0	≥11,1

2.2. Дијагностички критериуми за Diabetes mellitus

Со децении, дијагностицирањето на дијабетот е базирано преку одредување на глюкоза во плазма, одредување на концентрацијата на глюкоза на гладно или преку двочасовна вредност со 75 g орален глюкоза толерантен тест (OGTT) (Standards of Medical Care in Diabetes, 2012).

Во 2009 год. препорачана е употреба на HbA1c тестот за дијагностицирање на дијабет со праг од ≥6,5% и истата е усвоена во 2010 год. HbA1c е широко употребуван маркер при хронична хипергликемија, за период од 2-3 месеци. Тестот има клучна улога во следење на пациентите со дијабет, бидејќи е во корелација со микроваскуларните и во помала мерка со макроваскуларните компликации и широко се користи како стандарден биомаркер за адекватноста на третманот. Во минатото употребата на HbA1c тестот не била препорачана за дијагностицирање на дијабет, делумно поради недостаток на стандардизација на испитувањето. Сепак, денес анализите на HbA1c се високо стандардизирани и може да се применуваат. По долгогодишно истражување препорачана е употреба на тестот HbA1c за дијагностицирање на дијабет со праг 6,5% (Standards of Medical Care in Diabetes, 2012).

Постои размислување за користење на повеќе хронични отколку акутни маркери на дисгликемија, особено со оглед на тоа што HbA1c веќе е широко познат како маркер за контрола на гликемијата. Освен тоа HbA1c има предности во однос на одредувањето на гликемија на гладно, вклучувајќи поголема погодност бидејќи постот (гладувањето) не е потребен, анализата се одликува со поголема преаналитичка стабилност и помали дневни пертурбации во период на болест или стрес. И покрај тоа HbA1c може да биде погрешно протолкуван кај пациенти со одредени форми на анемија и хемоглобинопатија. За пациенти со хемоглобинопатија, како што се српеста анемија, треба да се употреби HbA1c анализа без интерференција од абнормален хемоглобин. При состојби кај кои што е намален бројот на еритроцити, како што се анемии поради хемолиза, или дефицит на железо, при дијагностицирањето на дијабет мора да се користи исклучиво критериум за глукоза. Утврдените критериуми на глукоза за дијагностицирањето на дијабет остануваат валидни и вклучуваат FPG и 2-PG⁹. Дополнително кај пациенти со тешка хипергликемија, како што се оние кај кои се присутни класични хипергликемични симптоми или хипергликемична криза, дијабет може да се дијагностицира при вредност на глукоза во плазма од 11.1mmol/L. Веројатно е дека кај вакви случаи ќе се направи и HbA1c тест како дел од иницијалната проценка и во повеќето случаи ќе биде над референтната граница. Меѓутоа при брз развој на дијабетот, како што е развој на дијабет тип 1 кај деца, HbA1c може да не е значително зголемен токму поради брзиот развој на дијабетот (Standards of Medical Care in Diabetes, 2012).

Потребни се понатамошни истражувања за подобро да се карактеризираат оние пациенти чиј што гликемичен статус е категоризиран различно со две различни анализи (на пример FPG и HbA1c), добиени во блиска временска апроксимација. Ваквата несоодветност може да произлезе од варијабилноста на мерењето, промена со тек на времето или бидејќи FPG и HbA1c, секој посебно мерат различни физиолошки процеси. При мерењето на зголемена HbA1c вредност, но „не дијабетична“ FPG, веројатноста за појава на поголемо постпрандијално ниво на глукоза или зголемена стапка за

⁹2-PG – Концентрација по 2h оптеретување со глукоза. / Concentration of 2h plasmaglucoze.

хипергликемија може да биде присутна. Спротивно, висока вредност на FPG, а ниска на HbA1c, укажува на зголемени концентрации на глукоза на гладно (Standards of Medical Care in Diabetes, 2012).

Како и кај повеќето дијагностички тестови, треба да се повтори дијагностицирањето на дијабетот за да се исклучи лабораториска грешка, освен ако дијагнозата не е со јасна клиничка основа, како што е пациент со класични симптоми на хипергликемија или хипергликемична криза. Пожелно е истиот тест да се повтори за потврда, бидејќи ќе има поголема веројатност за совпаѓање. На пример, ако HbA1c е 7,0%, а при повторен резултат 6,8%, дијагнозата за дијабет е потврдена. Постојат случаи кај кои резултатите од две различни анализи кај ист пациент имаат приближно иста дијагностичка вредност. Во ваков случај доколку вредностите од двете анализи одговараат на нивото на дијагностика, дијагнозата е потврдена (Standards of Medical Care in Diabetes, 2012).

Од друга страна, кога две различни анализи кај ист пациент даваат несоодветни резултати, треба да се повтори анализата чиј резултат е над дијагностичката точка, а дијагнозата се врши врз основа на повторениот тест. Тоа се случува кога пациентот го исполнува критериумот за дијабет со HbA1c (две анализи со вредност $\geq 6,5\%$), но не и со $FPG < 7,0 \text{ mmol/L}$ или обратно, се смета дека тоа лице има дијабет. Возможно е во повеќето случаи „недијабетниот“ тест да биде во опсег многу блиску до оној кој го дефинира дијабетот (Standards of Medical Care in Diabetes, 2012).

Бидејќи постои преаналитичка и аналитичка варијабилност на сите тестови, исто така е возможно, кога се повторува тестот чиј резултат е над дијагностичкиот праг, втората вредност да биде под дијагностичкиот критериум. Ова е најмалку веројатно за HbA1c, поверојатно за FPG и најверојатно за 2-PG. Заради лабораториската грешка овие пациенти ќе имаат резултати од анализата близу до дијагностичките рамки (Standards of Medical Care in Diabetes, 2012).

Здравствениот работник може да одлучи да го следи пациентот и да го повтори тестирањето за 3-6 месеци. Одлуката за тоа кој тест да се користи за

да се процени пациентот за дијабет, треба да биде дискреционо право на лекарот, имајќи ја во предвид достапноста и практичноста на тестирањето на индивидуален пациент или група на пациенти. Поважно од тоа кој тест да се направи, е тестирањето да биде извршено кога постојат индикации за истиот (Standards of Medical Care in Diabetes, 2012).

Во табела 3 се дадени критериуми според кои треба да се постави дијагнозата за дијабет, односно методот кој може да се примени и условите кои влијаат врз неговото изведување.

Табела 3. Критериуми за дијагностицирање на дијабет

Table 3. Criteria for the diagnosis of diabetes

HbA1c $\geq 6,5\%$.

Тестот треба да се изведе во лабораторија која користи метод кој е со NGSP¹⁰ сертификат и стандардизација со DCCT¹¹ анализата.

The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.

FPG $\geq 7,0\text{mmol/L}$.

Постот се дефинира како калориско отсуство од најмалку 8 часа.

Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.

2-часовна глюкоза во плазма $\geq 11,1\text{mmol/L}$ за време на OGTT.

Тестот треба да изведен според прописот од СЗО со примена на глюкозно оптоварување кое содржи еквивалент од 75 g анхидрид на глюкоза растворена во вода.

2-h plasma glucose $\geq 11,1\text{ mmol/L}$. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.

Кај пациент со класични симптоми на хипергликемија или хипергликемична криза, случајна вредност на глюкоза во плазма $\geq 11,1\text{mmol/L}$.

In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose $\geq 11,1\text{mmol/L}$.

*Во отсуство на јасна хипергликемија, критериумите од 1-3 треба да бидат потврдени преку повторување на анализата.

In the absence of unequivocal hyperglycemia, criteria 1-3 should be confirmed by repeat testing.

¹⁰NGSP – Национална програма за стандардизација на гликозилиран хемоглобин./National Glycohemoglobin Standardization Program.

¹¹DCCT – Испитувања за контрола на дијабет и компликации./Diabetes Control and Complication Trial.

2.2.1. Дијагностички критериуми за гестациски Diabetes mellitus

GDM носи ризици како за мајката, така и за новороденчето. Студиите покажуваат дека ризикот од несакани последици за мајката и новороденчето се зголемува како резултат на мајчината гликемија од 24-28 гестациска недела, дури и во рамки на вредности кои порано се сметале за нормални во текот на бременоста. На повеќето компликации не им претходел ризик, поради тоа ваквите резултати предизвикале внимателно разгледување на дијагностичките критериуми за GDM. При тоа е одлучено да сите жени за кои не се знае дали имаат дијабет, бидат подложни на 75g OGTT во периодот од 24-28 недела од бременоста (Standards of Medical Care in Diabetes, 2012).

Во 2008-2009 год. од страна на Меѓународната асоцијација на студиски групи за дијабет и бременост (IADPSG¹²) и Меѓународната консезусна група, се донесени препораки за дијагностицирање на GDM. Дополнително групата развила дијагностички вредности за мерење на глюкоза на гладно, односно 1 час, т.е. 2 часа по тестот, табела 4 (Standards of Medical Care in Diabetes, 2012).

Во табела 4 е прикажана постапката за изведување на OGTT тестот со кој се утврдува концентрацијата на гликемија кај мајката, како и вредностите врз основа на кои се поставува дијагнозата за GDM.

¹²IADPSG –Меѓународна асоцијација на студиски групи за дијабет и бременост. / International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups.

Табела 4. Скрининг и дијагностицирање на GDM

Table 4. Screening for and diagnosis of GDM

<p>Изведување на 75g OGTT, со мерење на глукоза на гладно и еден, односно два часа по консумирање на глукоза, во 24-28 гестациска недела кај жени кај кои претходно не е дијагностициран дијабет.</p> <p>Perform a 75g OGTT, with plasma glucose measurement fasting and at 1 and 2 h, at 24-28 weeks` gestation in women not previously diagnosed with overt diabetes.</p>
<p>OGTT тестот се изведува наутро по претходно гладување од најмалку 8 часа.</p> <p>OGTT should be performed in the morning after an overnight fast of at least 8 h.</p>
<p>Дијагнозата за гестациски дијабет се поставува доколку која било измерена вредност се движи во следните граници:</p> <p>The diagnosis of GDM is made when any of the following plasma glucose values are exceeded:</p> <ol style="list-style-type: none">1. На гладно ≥ 5.1 mmol/L (92 mg/dL) / Fasting ≥ 5.1mmol/L (92 mg/dL)2. По 1 час ≥ 10.0 mmol/L (180 mg/dL) / 1 h ≥ 10.0 mmol/L (180 mg/dL)3. По 2 часа ≥ 8.5 mmol/L (153 mg/dL) / 2 h ≥ 8.5 mmol/L (153 mg/dL)

Нивните критериуми значително ќе ја зголемат преваленцата на GDM, првенствено затоа што само една абнормална вредност, а не две, е доволна за да се постави дијагнозата. Овие промени во дијагностичките критериуми се прават во контекст на загрижувачкото зголемување на светско ниво, на прекумерната тежина и дијабетот.

Сепак важно е да се напомене дека кај 80-90% од трудниците вклучени во испитувањата, хипергликемијата може да се регулира само преку промена на животните навики (Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus, 2012).

Бидејќи некои случаи GDM може да претставува претходно недијагностициран Diabetes mellitus тип 2, жените со историја на GDM, треба да бидат тестирани 6-12 недела postpartum, со користење на не-гестациски OGTT

критериум. Поради нивниот третман за хипергликемија, употребата HbA1c за дијагностицирање на перзистентен дијабет при постпородилна анализа, не е препорачлива. Жените со историја на GDM имаат значително зголемен ризик за развој на дијабет и треба да се следат со последователни скрининг тестови за дијабет или преддијабет кај асимптоматски пациенти. Кај оваа група на пациенти, со историја на GDM кои развиваат преддијабет, треба да бидат препорачани промена на животните навики или употреба на антидијабетици (Standards of Medical Care in Diabetes, 2012).

2.3. Гликозилиран хемоглобин (HbA1c)

2.3.1. Историја

Еритроцитите на здрав човек содржат 90% адултен хемоглобин (HbA¹³), додека остатокот го сочинуваат продукти од алтернативната синтеза на глобинот (HbA2¹⁴, HbF¹⁵) и пост-транслационски модификации на HbA. Во 1958 год. со помош на хроматографија со јонски изменувач, издвоени се три помали хемоглобински компоненти со посилен негативен полнеж од хемоглобинот А, слика 4. Според редоследот на издвојување, фракциите се означени како HbA1a¹⁶, HbA1b¹⁷ и HbA1c. Ова откритие е поврзано со дијабетот неколку години подоцна, кога е опишан пораст на концентрацијата на „брзата“ фракција на хемоглобинот во крвта кај дијабетичарите.

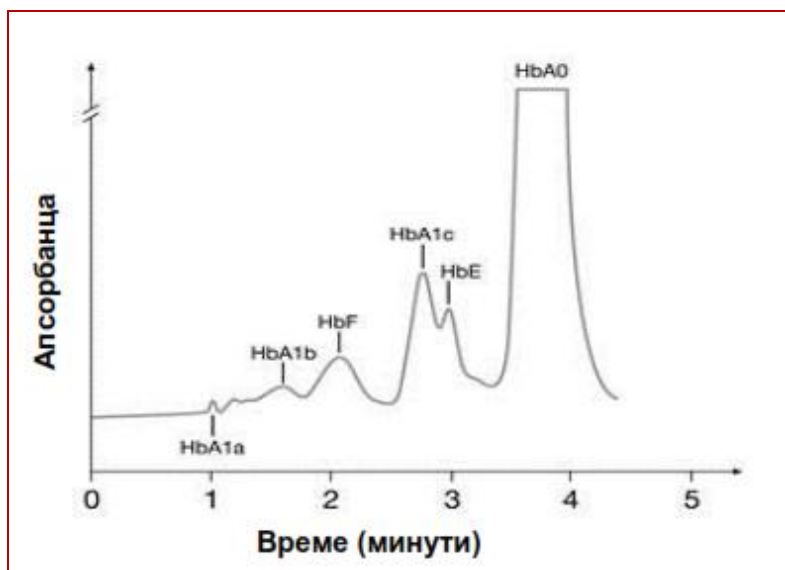
¹³ HbA – Адултен хемоглобин. /Adulthemoglobin.

¹⁴ HbA2 – Нормална варијанта на хемоглобин А. / Normal variant of hemoglobin A.

¹⁵ HbF – Фетален хемоглобин. / Fetal hemoglobin.

¹⁶ HbA1a1 – Фракција на хемоглобин гликирана со фруктоза 1,6дифосфат/ Fraction of hemoglobin glyated with fructose 1,6 diphosphate.

¹⁷ HbA1b—Фракција на хемоглобин гликирана со непознат реакциски партнер. / Fraction of hemoglobin glyated with a unknown reaction partner.



Слика 4.Хромататограм добиен со јон-изменувачка метода и издвојувани фракции

Figure 4.Chromatography obtained by an ion-exchange method and separated fractions

Со истражувањата кои понатаму следеле утврдено е дека HbA1c е директен продукт на пост-транслациско врзување на глюкозата за молекулата на хемоглобин и дека постои поврзаност помеѓу концентрацијата на HbA1c и просечната концентрација на глюкоза во крвта во текот на три претходни месеци.

Исклучителната можност, со едно единствено мерење да се добие објективен увид во просечната гликемија во текот на подолг период, овозможила нова димензија во контролата и следењето на дијабетот. Паралелниот развој на аналитичката методологија овозможила наскоро широка примена на HbA1c во клиничката медицина (Vučić L.M. & Torić E., 2006).

Во табела 5 се прикажани вредностите на HbA1c и неговата корелација со вредностите на просечната концентрација на глюкоза, изразени во соодветни мерни единици.

Табела 5. Корелација на вредноста на HbA1c со вредноста на просечната глюкоза

Table 5. Correlation of the value of HbA1c with the value of average glucose

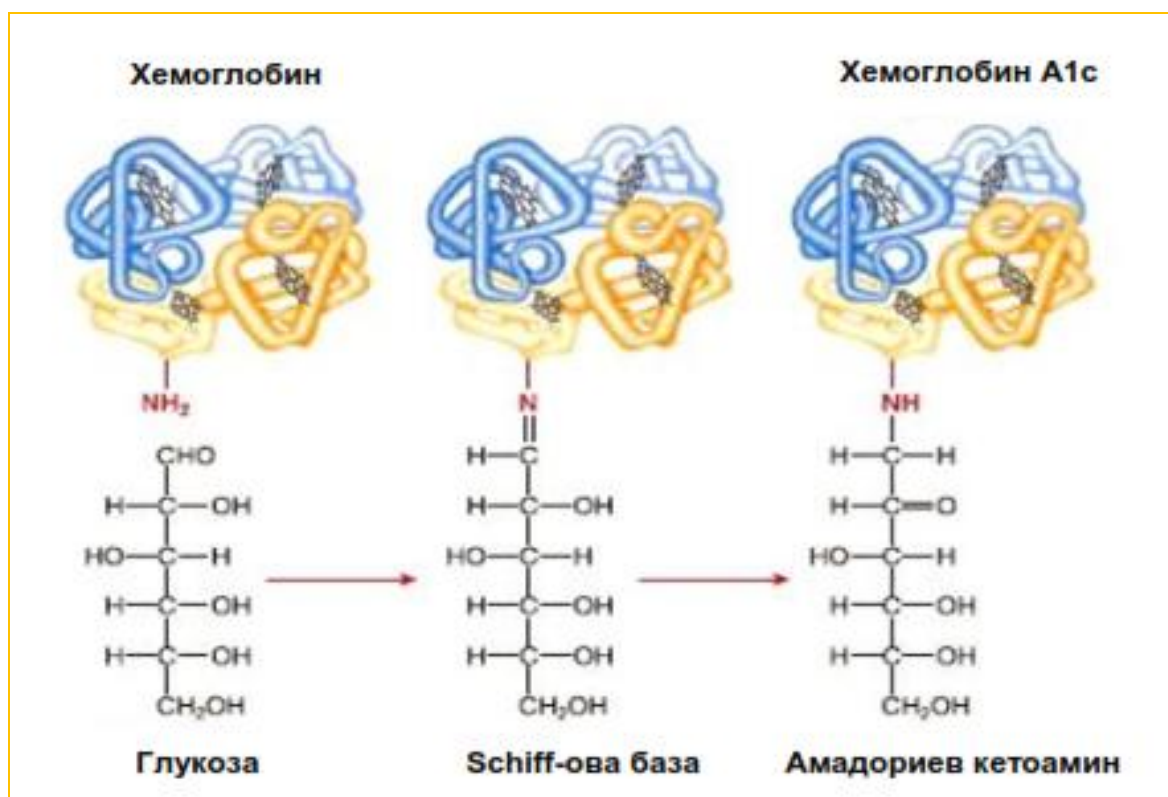
Вредност на HbA1c изразена во: /Value of HbA1c expressed in:		Вредност на просечната глюкоза изразена во:/Average glucose value expressed in:	
%	mmol/mol	mmol/L	mg/dL
6	42	7,0	126
7	53	8,6	154
8	64	10,2	183
9	75	11,8	212
10	86	13,4	240
11	97	14,9	269
12	108	16,5	298

2.3.2. Хемија, терминологија и дефиниција

HbA1c е продукт кој настанува со процес на гликација (не ензимско ковалентно врзување на глюкоза) на специфични аминокиселински остатоци во глобинскиот синџир. На процесот на гликација се подложни сите протеини и истиот се разликува од гликозилирање, процес кој претставува ензимска фаза во синтеза на мембрански и други гликопротеини (Vučić L.M. & Torić E., 2006). Затоа терминот „гликозилиран хемоглобин“ кој се користел долго време во стручната литература за HbA1c, и сè уште се користи, се препорачува да се напушти.

Почетната фаза на гликација е кондензација на слободните amino групи во протеинскиот синџир со карбонилната група на глюкозата, при што настанува нестабилен меѓупродукт Schiff-ова база. Зависно од концентрацијата на глюкоза, истата може да дисоцира или да премине во стабилен кетоамински облик. На молекулата на хемоглобин на процесот на гликација подлежи N-терминалниот валин како и ε-amino групата на лизинот од α и β синџирот (слика

5). Количината на создаден гликиран хемоглобин директно е пропорционална со концентрацијата на глюкоза на која биле изложени еритроцитите.



Слика 5. Формирање на гликозилиран хемоглобин

Figure 5. Formation of glycated hemoglobin

2.4.Лекување

Во лекувањето на дијабетот клучна улога има контролата на гликемијата. Третманот вклучува диета, орални антидијабетични лекови, инсулин и комбинирана терапија, со цел да се отстранат симптомите и да се спречат компликации. Гликемијата во текот на денот треба да се одржува помеѓу 4,4 и 6,7 mmol/L, а пред спиење помеѓу 5,6 и 7,8 mmol/L, што се проверува преку самоконтрола, додека HbA1c се одржува со вредност $<7\%$.

Клучни елементи за сите дијабетичари се добрата едукација, совети за диета и физичка активност. На сите болни со Diabetes mellitus тип 1 им е потребен инсулин. Кај пациентите со Diabetes mellitus тип 2 со благо зголемена

гликемија се практикува диета и физичка активност во комбинација со еден орален лек, а доколку овие општи мерки не се доволни, се пристапува кон комбинирано лекување и конечно инсулин, доколку ≥ 2 лека не ја постигнат целта. Кај дијабетичарите со Diabetes mellitus тип 2 со висока гликемија во моментот на откривање, вообичаено со промената на животните навики, се додаваат и орални антидијабетици. Инсулинот во почетокот на лекувањето на тип 2 е индициран кај трудници и лица со акутна метаболна декомпензација, следена со не кетотичен хиперосмоларен синдром.

Едукација на болните за причините, диетата, физичката активност, самоконтрола на хипогликемија, односно хипергликемија и можните компликации, се пресудни за унапредување на нивната состојба.

Диета која е индивидуално прилагодена ги намалува варијациите на гликемијата, а кај тип 2 делува и на намалување на телесната тежина. Сите дијабетичари треба да бидат упатени за примена на диета со малку заситени масни киселини и холестерол, како и умерена содржина на јаглехидрати, пред сè употреба на интегрални житарки богати со растителни влакна.

Една лебна единица (1 ЛЕ) е еднаква на 12 г јаглехидрати
НА ЕДНА ЛЕБНА ЕДИНИЦА ОДГОВАРААТ:

Бел леб 25 г., 60 кал.  1/2 парче	Крекери 15 г., 55 кал.  2 парчиња	Геврек 20 г., 60 кал.  1/4 парче	Кифла 20 г., 55 кал.  1/2 парче	Варени макарони 50 г., 55 кал.  4 полни с.л.
Варено фиде 50 г., 55 кал.  2 полни с.л.	Мусли од овес 20 г., 75 кал.  2 полни с.л.	Кори Флекс 15 г., 55 кал.  4 полни с.л.	Варен ориз 50 г., 55 кал.  2 полни с.л.	Пуканки 15 г., 60 кал.  10 полни с.л.
Варена пченка (зрно) 60 г., 65 кал.  3 полни с.л.	Гриз, брашно, нишесте 15 г., 50 кал.  1 полна с.л.	Варен компир 75 г., 55 кал.  1 мал	Пржен компир 35 г., 90 кал.  12 парчиња	Пире од компир 90 г., 80 кал.  2 полни с.л.

Слика 6. Продукти и нивна вредност во лебни (јаглехидратни) единици

Figure 6. Products and their value in bread (carbohydrate) units

Иако протеините и масите имаат влијание врз зголемување на калорискиот внес и телесната тежина, само јаглехидратите имаат директно влијание врз концентрацијата на глукоза во крвта. Диетата сиромашна со јаглехидрати, а богата со масти, ја подобрува глукорегулацијата кај некои пациенти. Сепак нејзина долготрајна примена не се препорачува. Дијабетичарите со Diabetes mellitus тип 1 треба да ја совладаат техниката на пресметување на јаглехидратните единици и замена на оброците, со цел да се прилагодат дозите на инсулин, за да се овозможи што поприроден надомест на инсулинот. Познавањето на количината на јаглехидратни единици во оброците(слика 6 и 7) служи за одредување на дозата на инсулинот пред оброкот.

Една лебна единица (1 ЛЕ) е еднаква на 12 г јаглехидрати
НА ЕДНА ЛЕБНА ЕДИНИЦА ОДГОВАРААТ:

<p>Јаболко 100 г., 60 кал.</p>  <p>1 мало</p>	<p>Круша 100 г., 60 кал.</p>  <p>1 мала</p>	<p>Праска 140 г., 50 кал.</p>  <p>1 средно голема</p>	<p>Кајсии 120 г., 55 кал.</p>  <p>2 големи</p>	<p>Црни сливи 80 г., 50 кал.</p>  <p>4</p>
<p>Лубеница без кора 210 г., 55 кал.</p>  <p>1 резанка</p>	<p>Диња без кора 130 г., 50 кал.</p>  <p>1 резанка</p>	<p>Смоква 70 г., 55 кал.</p>  <p>1 голема</p>	<p>Цреши 90 г., 60 кал.</p>  <p>10</p>	<p>Вишни 100 г., 55 кал.</p>  <p>20</p>
<p>Јагоди 160 г., 60 кал.</p>  <p>10</p>	<p>Малини 130 г., 60 кал.</p>  <p>1 грст</p>	<p>Кипини 140 г., 70 кал.</p>  <p>1 грст</p>	<p>Боровинки 90 г., 55 кал.</p>  <p>неполни грст</p>	<p>Грозје 70 г., 50 кал.</p>  <p>9 големи зрна</p>

Слика 7. Овошје и негова вредност во лебни (јаглехидратни) единици

Figure 7. Fruit and its value in bread (carbohydrate) units

Генерално за секои 15 јаглехидратни единици е потребна 1 единица брзоделувачки инсулин. Ваквиот пристап бара долготрајна едукација на пациентите. Некои дијабетолози советуваат употреба на гликемиски индекс за разликување на брзо од бавно метаболизирани јаглехидрати, додека други сметаат дека неговата корист е мала. Пациентите со Diabetes mellitus тип 2

треба да го ограничат внесувањето на калории, да земаат редовно оброци, да го зголемат внесувањето на продукти богати со растителни влакна и да го ограничат внесувањето на рафинирани јаглехидрати и заситени масти. Некои дијабетолози препорачуваат и рестрикција на протеините, т.е. внес $\leq 0,8$ g/kg/дневно, со цел да се спречи напредувањето на почетната нефропатија.

Физичката активност постепено се зголемува до ниво кое пациентот добро го поднесува. Одредени дијабетолози сметаат дека за намалување на тежината и спречување на васкуларни промени, аеробното изотонично оптеретување е подобро од изометрично, но секоја физичка активност во било која форма ја подобрува контролата на гликемијата. Пациентите кои за време на физичката активност запаѓаат во хипогликемија треба почесто да прават контрола на концентрацијата на глюкоза во крвта, при тоа да земат јаглехидрати или да ја намалат дозата на инсулин, за да непосредно пред вежбањето бидат слабо хипергликемични. Хипогликемијата при големо оптеретување бара внесување на приближно 5-15 g глюкоза или некој друг едноставен шеќер.

Лабораториското следење преку концентрацијата на глюкоза, HbA1c или фруктозамин, овозможува контрола на дијабетот. Исто така важна е самоконтролата на дијабетот со користење на тест ленти и соодветен глюкометар (слика 8). На тој начин на пациентите им се олеснува подесувањето на диетата и дозата на инсулинот, а исто така важен е временскиот период во кој се зема терапијата и нејзиното дозирање. Постојат повеќе уреди за самостојно следење на глюкозата; скоро сите за отчитување на концентрацијата на глюкоза во крвта користат тест-ленти, предвидени се ланцети за боцкање, а повеќето апарати имаат и контролни ленти.



Слика 8. Самоконтрола на гликемија со употреба на глюкометар

Figure 8. Self-control of glycemia with the use of a glucometer

за калибрирање на апаратот. Изборот на уредот обично зависи од типот на дијабет, брзината на отчитување (5-30 s), големината на екранот и потребата за калибрирање. Апаратот за тип 1 дијабет(слика 9) користи два типа на ленти. Едниот тип на ленти служат за одредување на глукоза во капиларна крв, додека вториот тип служат за одредување на кетонски тела, урична киселина и глукоза. Апаратот за тип 2 дијабет(слика 10) користи еден тип на ленти, за одредување на глукоза во капиларна крв.



Слика 9. Апарат за тип 1 дијабет

Figure 9. Apparatus for type 1 diabetes



Слика 10. Апарат за тип 2 дијабет

Figure 10. Apparatus for type 2 diabetes

Пациентите со лоша контрола на дијабетот, како и оние кај кои се ординира нов антидијабетик или нова доза од веќе постоечкиот, треба да извршат контрола повеќе пати дневно зависно од индивидуалните потреби. Повеќето дијабетичари со Diabetes mellitus тип 1 треба да вршат проверка барем 4 пати дневно.

Концентрацијата на HbA1c, ја одразува контролата на гликемијата во последните три месеци, т.е. дава увид на состојбата помеѓу лекарските контроли. Кај дијабетичарите со тип 1 треба да се одредува на секои три месеци, додека кај оние со тип 2, каде концентрацијата на глюкоза се стабилизира, се препорачува барем еднаш годишно.

Фруктозамин, претежно гликиран албумин, ја одразува контролата на гликемијата во последните 1-2 недели. Следењето на фруктозаминот, може да се примени при интензивно лекување на Diabetes mellitus, како и кај пациенти со варијации на HbA1c или при хемолитички анемии, кога наодот од HbA1c е лажно нормален, но главно се користи во истражувачки цели.

2.4.1.Лекување со орални антидијабетични лекови

Доколку нивото на гликемијата не се нормализира со помош на диета, оралните антидијабетици претставуваат прв избор при лекување на Diabetesmellitus тип 2.

Оралните антидијабетиците се делат на:

- Соединенија кои ја зголемуваат секрецијата на инсулин (секретагоги),
- Соединенија кои ја зголемуваат чувствителноста на периферните ткива на инсулин (сензибилизатори) и
- Соединенија кои ја нарушуваат апсорпцијата на глюкоза во дигестивниот тракт (инхибитори).

Во табела 6 се наведени некои од оралните антидијабетици кои имаат широка примена, влијанието кое го имаат врз HbA1c и времетраењето на нивното дејство, изразено во часови.

Табела 6. Орални антидијабетични лекови

Table 6. Oral antidiabetic drugs

Генеричко име	Намалување на HbA1c	Период на делување (во часови)
Genericname	Reduction in HbA1c	Period of action(in hours)
Препарати на сулфонилуреа / Sulfonylureas		
Глимепирид/ Glimepiride	1.5-2%	12-24
Меглитиниди / Meglitinides		
Репаглинид/ Repaglinide	1.5-2.0%	3-4
Бигваниди / Biguanides		
Метформин/ Metformin	1.5-2.0%	6-10

Комбинираната терапија се употребува бидејќи овие лекови имаат различен механизам на делување. Комбинацијата вклучува орални антидијабетици кои се употребуваат за да ја постигнат и одржат контролата на гликемија кај повеќето пациенти без употреба на инсулин. Кај пациенти со постојана хипергликемија и покрај максималната терапија со орални антидијабетични лекови, додатокот на една инјекција инсулин навечер, може често да ги намали концентрациите на гликемија и HbA1c до приближно нормални вредности со мало намалување на тежината, наспроти повеќекратното инјектирање на инсулин.

2.4.2. Лекување со инсулин

Инсулинот е потребен за лекување на сите пациенти со тип 1 дијабет и извесен број пациенти со тип 2 дијабет. Прилично е едноставно да се контролираат симптомите на дијабет со помош на инсулин, но е тешко да се одржува нормално ниво на глукоза во крвта во текот на 24 часа, дури иако станува збор за повеќекратна инјекција со инсулин или инсулинска пумпа. Во студија за контролата и компликациите при дијабет, каде што тимови од здравствени работници се обидуваа да воспостават нормална или приближно нормална гликемија, концентрациите на HbA1c и глукоза останале над референтните вредности кај повеќето пациенти. Уште потешко е да се одржи нормална гликемија во крвта со традиционална терапија, со давање на една или две инсулински инјекции дневно.

Лицата кои немаат дијабет ја одржуваат концентрацијата на глукоза во крвта во граница на нормалните вредности и покрај епизодниот внес на храна. По оброкот кај здрави лица доаѓа до зголемено ниво на глукоза како резултат на апсорбираните јаглехидрати, кои брзо се транспортираат во црниот дроб. Исто така и кај дијабетичарите се зголемува нивото на глукоза во крвта по земање на храна, но нормализацијата на глюкозата е побавна заради недоволно создавање на инсулин во панкреасот.

Постојат две основни групи на инсулин:

- Хуман инсулин – синтетички инсулин кој е лабораториски создаден за да го замени дејството на инсулинот кај дијабетичарите. Тој може да биде кратко и/или средно делувачки.
- Аналози на инсулинот се препарати кои се со подобрени карактеристики.

Се опишуваат три начини на лекувањето инсулин: конвенционален, мултипли супкутани дозирања со инсулински пенкала и континуирани супкутани инсулински дозирања со пумпа.

Конвенционалната инсулинска терапија се состои од примена на една или две инсулински инјекции со средно делување дневно, со или без додавање на мали количини на инсулин со брзо делување. Ако пациентот со ново воспоставена дијагноза не е во активна опасност, терапијата може да се започне амбулантски, преку обезбедување на план за исхрана, користење на инсулин и соодветно следење на состојбата. Возрасни лица со нормална телесна тежина може да почнат со 0,25 единици дневно на килограм телесна тежина. Пациентите со прекумерна тежина, поради инсулинската резистентност може да започнат со 0,25-0,30 единици дневно на килограм телесна тежина. Пред одредување на дозата се препорачува давање иста количина инсулин неколку дена. Единствен исклучок е пациент со хипогликемија, на кој дозата мора веднаш да му се намали, освен ако не станува збор за случајна хипогликемија. Генерално промените не би требало да бидат повеќе од 5-10 единици. Оваа пракса се заснова на концептот според кој кратко делувачкиот инсулин го намалува нивото на глукоза брзо, по што побавно делувачкиот инсулин одржува ниска концентрација.

Сите дијабетичари треба да го намалат инсулинот при зголемена физичка активност или тренинг. Правилното намалување треба да се одреди со методот на тест и грешка, иако намалување за 5-10 единици е разумен прв чекор. До ефект на намалување на глукозата во крвта по вежбање доаѓа поради зголемена потреба на мускулите за енергија кои претходно не

контрахирале. Дополнителен кратко делувачки инсулин може да се земе пред оброк со дополнителни калории или храна која обично не е дозволена за консумирање (Wass. H.A.J., Stewart M.P., Amiel A.S., Davies J.M., 2011).

2.4.2.1. Мултипли поткожни дозирања со инсулински пенкала

Техниката на мултипли поткожни дозирања со инсулински помагала (слика 11) најчесто употребува средно долго делувачки инсулин или долго делувачки инсулин навечер во една доза, наспроти кратко делувачкиот инсулин пред секој оброк. Самоконтролата на глукозата во домашни услови е неопходна со цел нормализирање на нивото на глукоза во крвта (Wass. H.A.J., Stewart M.P., Amiel A.S., Davies J.M., 2011).



Слика 11. Инјектирање на поткожна инсулинска доза

Figure 11. Injection of subcutaneous insulin dose

Еден од начините е примена на 75% кратко делувачки инсулин, поделен во три дози (пред доручек, ручек и вечера) и долго делувачки инсулин 25% во една доза дневно (пред спиење). Менувањето на дозата зависи од варијациите на глукозата во крвта.

2.4.2.2. Континуирана супкутана инфузија со инсулин

Континуирана супкутана инфузија со инсулин (слика 12) користи мала пумпа на батерии, со помош на која инсулинот се вбригува поткожно во абдоминалниот дел, обично со помош на мала тенка игла (0,4 mm). На тој начин инсулинот се вбригува со базална брзина во текот на денот, со зголемување на дозата пред оброк. Прилагодувањето на дозата се врши според капиларната вредност на глукозата, на ист начин како кај повеќе кратните поткожни инјекции. Обично околу 40% од вкупната дневна доза се дава за базални потреби, а остатокот се дава пред јадење.

Примената на инсулин со континуирана поткожна инфузија има подобар квалитет во однос на конвенционалната терапија. Многу пациенти укажуваат на подобрување на општата здравствена состојба по регулирање на гликемијата.



Слика 12. Континуирана супкутана инфузија со инсулин

Figure 12. Continuous subcutaneous infusion of insulin

Опасноста од хипогликемија е присутна, особено кај пациенти кои го одржуваат нивото на глукоза под 5,5 mmol/L.

3. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Основните цели на овој специјалистички труд се:

1. Да се направи анализа на примената на тестот за определување на HbA1c и неговата корелација со гликемијата кај пациенти со Diabetes mellitus.
2. Следење на ефектите од терапијата, корекции и дополнување на истата.

Истражувањето треба да потврди дека HbA1c е валиден дијагностички параметар за следење на третманот кај пациенти со Diabetes mellitus.

4. МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЧКАТА РАБОТА

Во ова истражување се опфатени испитаници кои имаат дијабет и се лекуваат во Центарот за дијабет при поликлиниката „Бит Пазар“ - ЈЗУ „Здравствен Дом на Скопје“, Скопје.

Лабораториските анализи се направени во Биохемиската лабораторија при поликлиниката „Бит Пазар“ - ЈЗУ „Здравствен Дом на Скопје“, Скопје.

4.1.Лабораториско испитување

За изведување на делот од лабораториското испитување од специјалистичкиот труд се користени резултати од 45 испитаника, на возраст од 28-83 години. Анализите се вршени кај пациенти со Diabetes mellitus тип 2.

Во табела 7 се прикажани видовите на терапија кои што се применети кај испитаниците во истражувањето.

Табела 7. Видови на терапија кај испитаниците

Table 7. Types of therapy among the participants

Орални антидијабетици/ Oral antidiabetics	<ul style="list-style-type: none"> - Tabl.Glucophage XR¹⁸ 750 mg - Tabl.Glucophage 1000 mg - Tabl.Metformin 750 mg - Tabl.Metformin 500 mg - Tabl.Metformin 1000 mg - Tabl.Amaryl 2 mg - Tabl.Repaglinide 0,5 mg
Комбинирана терапија/ Combination therapy	Орални антидијабетици/ Oral antidiabetics
	<ul style="list-style-type: none"> - Tabl.Glucophage 1000 mg - Tabl.Glucophage 500 mg - Tabl.Metformin 1000 mg - Tabl.Siofor 1000 mg
	Инсулин / Insulin <ul style="list-style-type: none"> - Humulin N - Apidra - Lantus - Levemir - InsumanComb 25 - Novo mix
Инсулинска терапија/ Insulin therapy	<ul style="list-style-type: none"> - Insuman Combo 25/Insuman Rapid - Insuman Rapid/Lantus - Humalog mix 25/Humalog 25 - Humulin N

Во однос на применетата терапија и извршените анализи кај испитаниците констатирано е намалување на вредностите на HbA1c и гликемија и со тоа е постигната целта на третманот.

¹⁸XR - таблета со продолжено ослободување/prolonged release tablet

4.2. Испитувани параметри и методи на анализа

Кај испитаниците се анализирани следниве параметри:

- концентрација на HbA1c и
- концентрација на глукоза во крв.

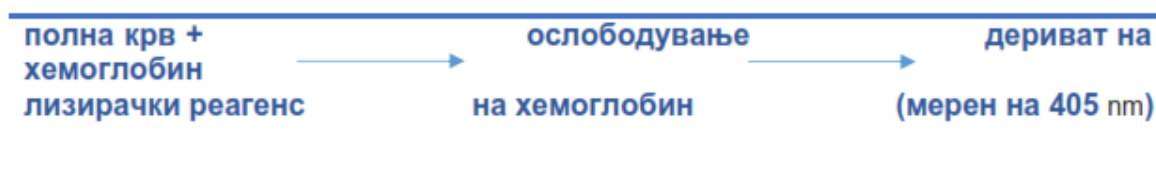
4.2.1. Одредување на концентрација на гликозилиран хемоглобин (HbA1c)

Принцип на методата

Анализата на HbA1c ги мери HbA1c и вкупниот хемоглобин. Мерењето на HbA1c се базира на принцип на турбидиметриска имуноанализа, а мерењето на вкупниот хемоглобин се заснова на модификација на алкалната хематинска реакција. Користејќи ги вредностите добиени за секоја од овие анализи, се пресметува процентот на гликиран хемоглобин. Пред третман за отстранување на лабилните фракции не е неопходен, бидејќи се детектира само Амадори преуредена форма на HbA1c.

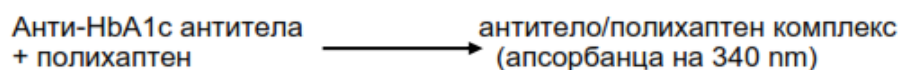
Мерење на вкупен хемоглобин:

Примерок од полна крв се додава на првата кивета која содржи реагенс за лизирање. Овој реагенс ги лизира еритроцитите и истовремено го конвертира ослободениот хемоглобин во дериват кој има карактеристичен спектар на апсорпција. Аликвотот на лизираната полна крв се пренесува од првата на втората кивета, каде што вкупната концентрација на хемоглобин се мери на 405 и 700 nm.



Мерење на хемоглобин A1c:

Истиот аликувот на лизирана полна крв кој се пренесува од првата кивета во втората за мерење на хемоглобинот, исто така се користи за мерење на HbA1c. Втората кивета содржи анти-HbA1c антитело во пуфер. Хемоглобинот A1c во примерокот реагира со анти-HbA1c антителото за да формира растворлив антиген-антитело комплекс. Потоа се додава полихаптен реагенс кој содржи повеќе HbA1c епитопи. Полихаптенот реагира со вишокот анти-HbA1c антитела за да формира нерастворлив антитело-полихаптен комплекс. Стапката на оваа реакција се мери турбидиметриски на 340 и 700 nm и е обратно пропорционална на концентрацијата на HbA1c во примерокот



Реагенси:

- **раствор со антитела $\geq 0.5 \text{ mg/mL}$**

MES¹⁹ пуфер 0.025M

TRIS²⁰ пуфер, pH=6,2 0.015M

стабилизатори

- **полихаптен реагенс $\geq 8 \mu\text{g/mL}$**

MES пуфер 0.025M

TRIS пуфер, pH 6,2 0.015M

стабилизатори

- **TTAB²¹ хемолизирачки реагенс $< 1\%$**

¹⁹MES – 2-морфолиноетан сулфонска киселина. / 2-morpholinoethane sulfonic acid.

²⁰TRIS –Трис(хидроксиметил) аминометан. / Tris(hydroxymethyl)-aminomethane.

²¹TTAB – Тетрадецилтриметил амониум бромид. / Tetradecyltrimethyl ammonium bromide.

- Примероците, полна крв со EDTA²², се земени според препорачаната процедура за собирање на дијагностички крвни примероци со венепункција.
- Примероците се мешаат внимателно со инверзија или со помош на мешалка.
- Примероци кои содржат коагулум не може да се користат.
- Се пипетираат 300-500 μL од примерокот од полна крв во кивета за анализа.
- Земањето на примерокот, додавањето на реагенси, мешање и обработка се автоматски извршени од страна на биохемиски анализатор- Dimension RxL max.

4.2.2. Одредување на концентрација на гликемија

Принцип на методата

Хексокиназата го катализира фосфорилирањето на глюкозата во присуство на аденозин-5'-трифосфат (ATP²³) и магнезиум за да формира глюкоза-6-фосфат (G-6-P²⁴) и аденозин дифосфат (ADP²⁵). G-6-P потоа се оксидира со глюкоза-6-фосфат дехидрогеназа (G-6-PDH²⁶) во присуство на никотинамид аденин динуклеотид (NAD²⁷) за да се добие 6-фосфоглуконат и NADH. Еден мол на NAD се редуцира до еден мол на NADH+H⁺ за секој мол на глюкоза. Апсорпцијата која се должи на NADH (а со тоа и концентрацијата на глюкоза) се определува со употреба на бихроматска (340 и 383 nm) техника.

²²EDTA – Етилендиаминететраоцетна киселина. / Ethylenediaminetetraacetic acid.

²³ATP – Аденозин-5'-трифосфат. / Adenosine-5'-triphosphate.

²⁴G-6-P – Глюкоза-6-фосфат. / Glucose-6-phosphate.

²⁵ADP – Аденозин дифосфат. / Adenosine diphosphate.

²⁶G-6-PDH – Глюкоза-6-фосфат дехидрогеназа. / Glucose-6-phosphate dehydrogenase.

²⁷NAD – Никотинамид аденин динуклеотид. / Nicotinamide adenine dinucleotide.



Реагенси

Агрегатна состојба	Состав	Концентрација
Раствор	Хексокиназа G-6-PDH NAD ATP Mg ⁺⁺ Стабилизатор Пуфер	15 U/mL 30 U/mL 8 mmol/L 15 mmol/L 7,4 mmol/L

Постапка

- Примерок за анализа (серум) се зема со помош на систем со вакуум епрувети.
- Примероците треба да бидат без партикули.
- За да се спречи појавата на фибрин во серумските примероци, треба да се појави комплетно формиран коагулум пред центрифугирањето.
- Времето на коагулација може да се зголеми поради антикоагулантна терапија.
- Во полна крв на собна температура продолжува гликолизата како резултат на што се добива намалена серумска глюкоза за 5-7% на секој час.
- Во издвоен, нехемолизиран серум, концентрацијата на глюкоза е генерално стабилна 8 часа на 25°C и 72 часа на 4°C.
- Земањето на примерокот, додавањето на реагенс, мешањето и обработка на резултатите се автоматски извршени од страна на Dimension RxL max.

5. РЕЗУЛТАТИ

Во трудот се анализирани 45 испитаника кои се од машки и женски пол. Нивната поделба е направена според видот на терапијата којашто ја користат. Поделбата е прикажана табеларно, табела 8.

Табела 8. Дистрибуција на испитаници според применета терапија

Table 8. Distribution of participants according to applied therapy

	орални антидијабетици/ oral antidiabetics	комбинирана терапија/ combination therapy	инсулинска терапија/ insulin therapy
Вкупно/Total	14	15	16

5.1. Вредности на HbA1c и гликемија кај пациенти кои се на терапија со орални антидијабетици

Во табела 9 се прикажани вредностите на HbA1c и гликемија измерени при преглед и контрола кај испитаниците кои се на терапија со орални антидијабетици.

Исто така се прикажани просечни вредности (П/А), стандардна девијација (СД/SD) и коефициент на варијација (KB/KV).

Табела 9. Дистрибуција на параметри кај испитаници кои користат орални антидијабетици

Table 9. Distribution of parameters in subjects using oral antidiabetics

Орални антидијабетици / Oral antidiabetics		HbA1c %		Гликемија / Glycemia mmol/L	
Пол/Sex	Возраст / Age	Преглед / Examination	Контрола / Control	Преглед / Examination	Контрола / Control
ж/f	56	12	10.9	21	16.9
ж/f	83	8	7.4	11	10.5
ж/f	58	6.8	5.9	8.6	8.2
ж/f	57	7.2	7.3	10.6	8.5
м/m	76	6.7	6.2	6.5	7.3
ж/f	71	6.7	5.5	6.8	5.4
м/m	48	6.2	5.2	8	9.3
м/m	52	5.7	7.2	9	11
м/m	69	11.9	8.2	10.7	9.2
м/m	61	12.8	9.2	9.5	10.3
ж/f	56	7.4	8.4	11.1	10.7
ж/f	55	6.2	5.9	13.6	6.7
ж/f	43	6.9	7.6	7.7	7.4
ж/f	68	7.2	7.2	10.1	9.8
П/А	60.93	7.98	7.29	10.40	9.37
СД/ SD	11.12	2.38	1.56	3.75	2.73
КВ / CV	18.25	29.84	21.33	36.08	29.10

Просечна возраст на испитаниците кои користат орални антидијабетици изнесува 60,93, со отстапување од 11,12 и степен на варијабилност 18,25%. Просечната вредност на HbA1c при преглед изнесува 7,98%, со стандардно отстапување од 2,38 и степен на варијабилност од 29,84%, додека пак просечната контролна вредност е 7,29% со отстапување од 1,56 и варијабилност од 21,33%. Вредноста на гликемија кај испитаниците кои

користат орални антидијабетици во просек изнесува 10,40 mmol/L, со стандардно отстапување од 3,75 и варијабилност од 36,08%. Просечната вредност на истата при контролен преглед изнесува 9,37mmol/L, со отстапување од 2,73 и степен на варијабилност од 29,10%.

5.2. Вредности на HbA1c и гликемија кај пациенти кои се на инсулинска терапија

Во табела 10 се прикажани вредностите на HbA1c измерени при преглед и контрола, односно вредностите на гликемија измерени соодветно, кај пациенти кои се на инсулинска терапија. Исто така се прикажани просечни вредности, стандардна девијација и коефициент на варијација.

Просечна возраст на испитаници кои користат инсулинска терапија изнесува 61,50, со отстапување од 11,59 и степен на варијабилност 18,85%. Просечната вредност на HbA1c при преглед изнесува 8,97%, со стандардно отстапување од 1,45 и степен на варијабилност од 16,17%, додека пак просечната контролна вредност е 7,64% со отстапување од 1,03 и варијабилност од 13.44%. Вредноста на гликемија кај испитаници кои користат инсулинска терапија во просек изнесува 11,28 mmol/L, со стандардно отстапување од 4,12 и варијабилност од 36.50%. Просечната вредност на истата при контролен преглед изнесува 8.04 mmol/L, со отстапување од 2.46 и степен на варијабилност од 30.63%.

Табела 10. Дистрибуција на параметри кај испитаници кои се на инсулинска терапија

Table 10. Distribution of parameters in subjects on insulin therapy

Инсулинска терапија / Insulintherapy		HbA1c %		Гликемија / Glycemia mmol/L	
Пол / Sex	Возраст/ Age	Преглед/ Examination	Контрола/ Control	Преглед/ Examination	Контрола / Control
ж/f	28	9.2	8.4	21.2	8.4
ж/f	64	8.5	7	7.8	5.7
м/m	49	8.3	9.3	8.9	5.3
м/m	55	8	10.1	9.4	8.3
м/m	65	9	7.7	12	12
ж/f	74	7.8	6.7	12.1	6.0
м/m	57	9	7.8	12	7
ж/f	73	8.8	7.6	9.2	7.9
м/m	55	10.9	8	10.5	9.6
м/m	70	11.8	6.5	13.5	7.7
ж/f	70	11.2	7.9	16.2	11.8
м/m	60	8.0	7.6	9.2	6.1
ж/f	64	7.6	7.2	9.1	7.6
ж/f	59	9.3	7.6	15.0	13.2
м/m	72	8.9	6	10.3	5.2
ж/f	69	6.2	6.8	7.6	6.8
П/А	61.50	8.97	7.64	11.28	8.04
СД/SD	11.59	1.45	1.03	4.12	2.46
КВ/CV	18.85	16.17	13.44	36.50	30.63

5.3. Вредности на HbA1c и гликемија кај пациенти кои се на комбинирана терапија

Во табела 11 се прикажани вредностите на HbA1c измерени при преглед и контрола, односно вредностите на гликемија измерени соодветно, кај пациенти кои се на комбинирана терапија. Исто така се прикажани просечни вредности, стандардна девијација и коефициент на варијација.

Просечната возраст на испитаниците кои се на комбинирана терапија изнесува 64,80, со отстапување од 7,19 и степен на варијабилност 11,10%.

Просечната вредност на HbA1c при преглед изнесува 9,71%, со стандардно отстапување од 1,44 и степен на варијабилност од 14,80%, додека пак просечната контролна вредност е 8,00% со отстапување од 1,51 и варијабилност од 18,83%. Вредноста на гликемија кај испитаници кои се на комбинирана терапија во просек изнесува 9,80 mmol/L, со стандардно отстапување од 2,20 и варијабилност од 22,50%. Просечната вредност на истата при контролен преглед изнесува 8,33 mmol/L, со отстапување од 2,78 и степен на варијабилност од 33,39%.

Табела 11. Дистрибуција на параметри кај испитаници кои се на комбинирана терапија

Table 11. Distribution of parameters in subject on combination therapy

Комбинирана терапија / Combination therapy		HbA1c %		Гликемија / Glycemia mmol/L	
Пол / Sex	Возраст / Age	Преглед / Examination	Контрола / Control	Преглед/ Examination	Контрола / Control
м/м	67	9.8	7.4	11,0	6.6
м/м	55	7.9	6.8	10.9	9.4
ж/f	75	9.9	6.6	10.3	4.3
м/м	68	13	9	15.0	7.2
ж/f	66	9.1	6.6	12.0	8.1
ж/f	64	10.4	7.1	8.8	7.2
ж/f	63	8.7	9.4	10.7	12.6
м/м	75	9.3	8.7	10.8	9.8
ж/f	60	10.9	9	14.8	15.8
ж/f	52	11.4	9.2	11.2	7.3
ж/f	58	11.2	11.7	8.9	8.5
ж/f	76	7.9	6.9	9	6.7
м/м	60	8.9	7.8	7.8	7.5
ж/f	64	10.4	7.9	8.8	7.7
ж/f	69	8.3	5.9	7.1	6.2
П/А	64.80	9.71	8.00	9.80	8.33
СД/SD	7.19	1.44	1.51	2.20	2.78
КВ/CV	11.10	14.80	18.83	22.50	33.39

6. ДИСКУСИЈА

Од добиените резултати во ова истражување може да се заклучи дека постои поврзаност помеѓу концентрацијата на HbA1c и гликемијата како биомаркери за следење на третманот кај пациенти со Diabetes mellitus.

Она што е значајно во нашиот случај е тоа што е земено времето како фактор, во чија функција ги согледуваме промените во концентрациите на HbA1c и гликемијата, во полна крв, односно серум, соодветно на препишаната терапија. Тргувајќи од тоа може да се заклучи дека доаѓа до намалување на концентрациите на двата параметри, со соодветно препишување на терапија. Сепак доколку се споредат добиените резултати за одделни групи испитаници, може да се забележат одредени варирања.

Во однос на концентрацијата на HbA1c може да се заклучи дека истата е висока кај испитаниците со комбинирана и инсулинска терапија. По ажурирање на терапијата, доаѓа до значително намалување на концентрацијата. Кај испитаниците со орални антидијабетици вредноста е минимално зголемена, но сепак по три месеци истата бележи нормализирање.

Мерењето на HbA1c се препорачува кај сите дијабетичари при поставување на дијагнозата. Потоа мерењето би требало да се врши на секои три месеци за да утврди контролата на гликемијата.

7. ЗАКЛУЧОЦИ

Добиените резултати во текот на клиничката студија, овозможуваат изведување на следните заклучоци:

- По одредување на соодветна терапија, во зависност од концентрациите на HbA1си гликемијата, и контрола по три месеци се забележува намалување на нивните концентрации, што овозможува истите да се користат како валидни маркери за следење на прогресот на болеста.
- Прилагодувањето на терапијата е зависно од концентрациите на HbA1си гликемијата.

8. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Татјана Рушковска – Клиничка биохемија. Универзитет „Гоце Делчев“, Штип, Факултет за медицински науки, 2019
2. Saleh Jumana – Glycated hemoglobin and its spinoffs: Cardiovascular disease markers or risk factors. World Journal of Cardiology 7(8):449-53, August 2015
3. Alvarez-Perez J.C., Ernst S., Demirci C., Casinelli G.P. Mellado-Gil J.M., Rausell-Palamos F., Vasavada R.C., Garcia-Ocana A. – Hepatocyte growth Factor/c Met Signaling is Required for β -Cells Regeneration. Diabetes 63(1):216-223, January 2013
4. Demirci C., Ernst S., Alvarez-Perez J.C., Rosa T., Valle S., Shridhar V., Casinelli G.P., Alonso L.C., Vasavada R.C., Garcia-Ocana A. – Loss of HGF/c-Met Signaling in Pancreatic β -Cells Leads to Incomplete Maternal β -Cell Adaptation and Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes 61(5) 43-1152, May 2012
5. American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Diabetes Care, 35(1), January 2012
6. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 35(1), January 2012
7. Shawna L.O., Ming-Sound T. – An overview of the c-MET signaling pathway,. Therapeutic Advances in Medical Oncology 3 (Suppl.1) S7-S19, November, 2011
8. Wass H.A.J., Stewart M.P., Amiel A.S. Davies J.M.- Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes (2 ed). Oxford University Press, Jul, 2011
9. Len K., Laura K. David M. – Controversies around gestational diabetes. Practicl information for family doctors. Canadian Family Physician 51(5):688-695, May 2010
10. Vučić L.M., Topić E., - Hemoglobin A1c: Standardizacija “ZlatnogStandarda”. BiochemiaMedica 16(1):25-36, 2006
11. Buchanan T.A., Xiang A.H. – Gestational diabetes mellitus. The Journal of Clinical Investigation 115(3):485-491, Mart 2005

12. Carr D.B., Gabbe S. - Gestational Diabetes: Detection, Management and Implications. Clinical diabetes, 16(1):4, January-February, 1998
13. Soreson R.L., Brelje T.C. – Adaptation of Islets of Langerhans to Pregnancy: β -Cell Growth, Enhanced Insulin, Secretion and Role of Lactogenic Hormones. Hormone and Metabolic Research 29 (6):301-307, 1997
14. CDC. The Surprising Truth About Prediabetes, 2017. <https://www.cdc.gov/features/diabetesprevention/index.html>
15. Mayo Clinic. Type 2 Diabetes. 2017 <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/type-2-diabetes/diagnosis-treatment/drc-20351199>